

**Änderungen von Substratkonzentrationen im Serum
unter dem Einfluß oraler Digoxingabe**

von

Stefan Bonke

aus Oppeln

1969

1970 № 14



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546303_0091

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. C. Korth

Änderungen von Substratkonzentrationen
im Serum
unter dem Einfluß
oralen Digoxingabe

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
zu Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Stefan Bonke
aus Oppeln

Gedruckt mit der Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. med. H. Valentin

Referent: Prof. Dr. med. C. Korth

Tag der mündlichen Prüfung: 27. November 1969

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit

Herrn Dr. med. Erich Lang
möchte ich für die Überlas-
sung des Themas und seine
Bereitschaft, mir jederzeit
zur Verfügung zu stehen,
ganz besonders danken.

Herrn Prof. Dr. med. C. Korth
danke ich für die freundliche
Übernahme des Referates.

Inhaltsverzeichnis:

Einleitung:	Seite:
Stoffwechsel der Substrate	1
Material	6
Methodik	6
Ergebnisse:	
Regressionsgeraden BTS/MS	7
Einzelwerte BTS und MS	15
Signifikanz BTS/MS	15
Regressionsgeraden KGS	17
Signifikanz KGS	20
Diskussion:	
Regressionsgeraden BTS/MS, KGS	22
Signifikanz BTS/MS, KGS	24
Schluß	26
Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	29

Änderungen von Substratkonzentrationen im Serum
unter dem Einfluß oraler Digoxingabe

BÜCHMANN und Mitarbeiter (6) verwiesen auf die Bedeutung des Milchsäurespiegels im Serum für die Beurteilung von Herzerkrankungen. EVANS (9) stellte bereits 1934 fest, daß der Herzmuskel neben der Verwendung der eigenen Milchsäure auch aus dem Koronarblut Milchsäure aufzunehmen vermag. Ebenso zeigten Mc GINTY und MILLER (18), RÜHL (19) und RÜHL und ROLSHOVEN (20), daß der Herzmuskel Milchsäure verwendet. Auch ENGELHARDT (8) fand dies bei Bilanzuntersuchungen am Tierexperiment bestätigt.

Vor über 15 Jahren nahm SCHUMANN erstmals eine Steigerung des oxydativen Kohlehydrat-Stoffwechsels nach Herzglykosiden an. Über die Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Herzglykoside wurden jedoch erst in den letzten Jahren Erkenntnisse erzielt. Wegen der zum Teil recht unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Autoren ist aber aus den zahlreichen Befunden im Tierexperiment (Herz-Lungen-Präparat, Herzmuskelhomogenat und Herzkatheteruntersuchungen) für die Deutung des Glykosideffektes am menschlichen Herzen keine sichere Grundlage geschaffen worden. Teilweise wurde nach Herzglykosidgabe keine Änderung der

Glukoseutilisation beobachtet (2,3,4), teilweise fand sich ein Anstieg des Glukoseverbrauchs (12).

Nach neueren Forschungen, die mittlerweile als bestätigt angesehen werden dürfen, verbessern Herzglykoside das Eindringen von Glukose in den Herzmuskel und fördern den oxydativen Abbau der Glukose, insbesondere ihres Metaboliten, des Lactats (11,12,21). SCHUMANN's Hypothese und die letztgenannten Ergebnisse stehen auch in Einklang mit neueren Untersuchungen von LAMPRECHT (14), der einen Abfall des Pyruvats und einen Anstieg des Fruktose-1-6-diphosphats im Herzmuskel nach Verabreichung von Glykosiden fand. Die beobachtete Beeinflussung des myocardialen Stoffwechsels mit therapeutischen Dosen geschieht sowohl am suffizienten als auch am insuffizienten Herzen.

Für die Erklärung der Milchsäurebildung, bzw. Milchsäurekonzentrationsänderungen im menschlichen Körper stehen heute im Wesentlichen folgende Erkenntnisse zur Verfügung:

1. Die Milchsäure wird im Körper nur aus Brenztraubensäure und reduziertem Phosphopyridinnucleotid gebildet.
2. Die Milchsäurekonzentration kann durch einen Anstieg des DPN/DPNH-Verhältnisses zunehmen, was vor allem unter anaeroben Bedingungen geschieht.
3. Die Milchsäurekonzentration nimmt zu mit

dem Anstieg der Brenztraubensäurekonzentration, z.B. bei vermehrter Glykolyse.

Die Permeation von Substraten aus der Zelle ins Serum und umgekehrt ist seit langem bekannt. In diesem Zusammenhang sei auch auf neuere Untersuchungen von BÜCHERL und Mitarbeitern (5) hingewiesen, die zeigen konnten, daß auch die Lunge Milchsäure bildet und ins Serum abgibt und bei Bedarf wieder von dort entnehmen kann. Im Serum finden sich nur Spuren von Co-Enzymen, sodaß keine Reaktion mit Substraten stattfindet.

Nach Untersuchungen von LOLL (15,16,17) eignen sich die Serumkonzentrationen von Milchsäure, Brenztraubensäure und Ketoglutarsäure am besten zu einer Beurteilung des Intermediärstoffwechsels, in dessen Ablauf sie zentrale Funktionen einnehmen. Änderungen des Milchsäure- und Brenztraubensäure-Serumspiegels können dabei auf eine relative Zu- oder Abnahme oxydierter Substanzen hinweisen. Die Beobachtung des Verhaltens der Ketoglutarsäure bietet eine zusätzliche Beurteilungsmöglichkeit.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, zu untersuchen,

1. ob der Einfluß oraler Digoxingabe signifikante Änderungen der Stoffwechselprodukte Milchsäure, Brenztraubensäure und Ketoglutarsäure hervorruft,
2. ob sich gesetzmäßige Zusammenhänge vor allem der Konzentrationsänderungen von

Milchsäure und Brenztraubensäure ergeben,

3. inwieweit oral aufgenommenes Digoxin pathologisch veränderte Stoffwechselprodukte des Herzens zu normalisieren vermag,
4. zu welcher Zeit nach oraler Verabreichung von Digoxin, mit der stärksten Konzentrationsänderung der genannten Substrate gerechnet werden kann,
5. ob sich zwischen parenteraler und oraler Digoxingabe entscheidende Unterschiede in den Verhaltensweisen der Stoffwechselprodukte feststellen lassen.

Tabelle 1

Patient Nr.	Diagnosen
1.	Maligner Hypertonus, Linksherzinsuffizienz
2.	Paroxysmale Tachykardie, 2:1 bzw. 3:1 Block
3.	Vorhofftachykardie
4.	Mitralvitium, funktionelle Tri-cuspidalinsuffizienz, Neigung zur Wasserretention
5.	Zust. nach Op.: ASD, sec.-Typ; schwere Rechts- und Linksinsuffizienz, Asthma cardiale
6.	Aortenstenose
7.	Verdacht auf rheumatische Endomyocarditis
8.	Linksherzinsuffizienz
9.	Rechtsherzinsuffizienz, chron. Pyelonephritis
10.	Schwere Rechts- und Linksinsuffizienz, Asthma cardiale
11.	Hypertonie
12.	Extrem konzentrische Rechtshypertrophie
13.	Kombiniertes Aortenvitium
14.	Angina pectoris
15.	Kombiniertes Mitralvitium
16.	Aorten-Mitralvitium, Stenocardien
17.	ASD mit Links- Rechts- Shunt, beginnendes cor pulmonale, Mitral-

Tabelle 1

Patient Nr.	Diagnosen
=====	
	insuffizienz
18.	Zust. nach Hinterwandinfarkt, schwere Linksinsuffizienz, Koro- narinsuffizienz
19.	Aorteninsuffizienz
20.	Mitralinsuffizienz
21.	Hypertonus, chron. Nierenerkran- kung, Adipositas
22.	Rechtsherzinsuffizienz, Broncho- pneumonie, Zust. n. Op.: Schritt- macher
23.	Chron. cor pulmonale
24.	Kombiniertes Aorten-Mitralvitium
25.	Chron. cor pulmonale bei Lungen- emphysem, Rechtsschenkelblock
26.	Zust. nach Vorderwandinfarkt, Herzwandaneurysma
27.	Mitralstenose, cor pulmonale, pulmonale Hypertonie
28.	Aorten-Mitralvitium, Stenocar- dien
29.	Degenerative Herzerkrankung
30.	Mitralstenose und -insuffizienz

Material:

Untersucht wurden 30 Patienten der Bettenstation der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, wobei Alter und Geschlecht unberücksichtigt blieben. Die einzelnen Krankheitsbilder sind in Tabelle 1. zusammengestellt.

Methodik:

Den nicht prämedizierten Patienten wurde nach mindestens 12-stündiger strenger Bettruhe und absoluter Nahrungsmittelkarenz um 7 Uhr ungestautes Blut aus der Armvene entnommen. Unmittelbar danach erhielt jeder einzelne 0,5 mg Digoxin oral. Unter Beibehaltung der Grundumsatzbedingungen erfolgten nach zwei, drei, und vier Stunden weitere Blutentnahmen ebenfalls aus der Armvene. Jede Blutprobe wurde sofort mit Perchlorsäure enteiweißt, zentrifugiert und der Überstand auf seine Konzentration an Brenztraubensäure, Milchsäure und Ketoglutarsäure untersucht. Die Bestimmungen erfolgten enzymatisch mit den Biochemica-Test-Combinationen der Firma Boehringer/Mannheim, an dem von Zeiss entwickelten Spektralphotometer PMQ II. Die Extinctionen wurden bei 366 nm gemessen. Daraus wurde nach den in den Test-Combinationen angegebenen Formeln die Konzentration in mg% errechnet:

$$\text{für Brenztraubensäure: } E_{366 \text{ nm}} \times 6,88 = \text{mg\%}$$

für die Milchsäure: $E_{366 \text{ nm}} \times 117,5 = \text{mg}\%$
für Ketoglutarsäure: $E_{366 \text{ nm}} \times 5,03 = \text{mg}\%$

In der Arbeit werden folgende Abkürzungen verwendet:

BTS: Brenztraubensäure
MS: Milchsäure
KGS: Ketoglutarsäure

b: Tangens des Neigungswinkels der Regressionsgeraden
 s_b : Varianz
r: Korrelationskoeffizient

Ergebnisse:

Regressionsgeraden BTS/MS:

Während der gesamten Versuchsdauer wurden weder für die Serumkonzentration der BTS, noch für die der MS allein signifikante Änderungen erhalten. Für eine Beurteilung der oxydativen bzw. reduktiven Vorgänge bei Konzentrationsverschiebungen der untersuchten Glukosemetaboliten genügt

BTS/MS

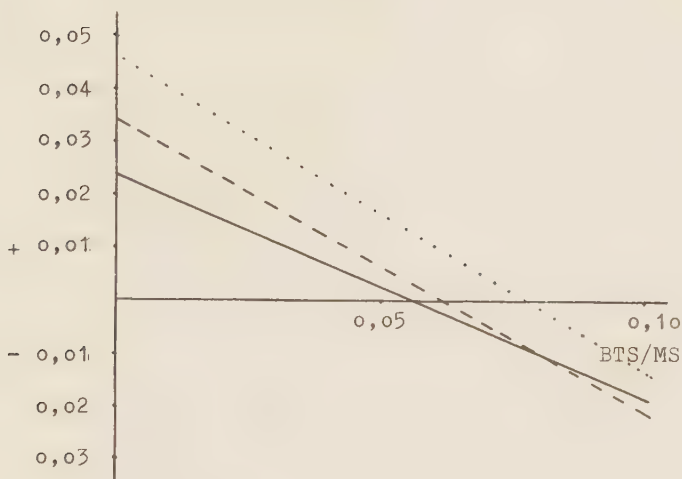


Abbildung 1

Abszisse: BTS/MS-Verhältnis vor der oralen Digoxingabe

Ordinate: Differenz zum Ausgangswert

- a) ——— zwei Stunden nach Digoxin
 $b = -0,42$, $s_b = 0,018$, $r = -0,35$
- b) ----- drei Stunden nach Digoxin
 $b = -0,54$, $s_b = 0,022$, $r = -0,45$
- c) vier Stunden nach Digoxin
 $b = -0,60$, $s_b = 0,020$, $r = -0,40$

jedoch der BTS/MS-Quotient. Eine Zunahme dieses Verhältnisses kann ganz allgemein als Maßstab für einen relativen Anstieg oxydierter Substanzen, eine Abnahme dagegen für eine relative Konzentrationssteigerung reduzierter Substanzen gelten.

An dieser Stelle erscheint es wichtig, kurz auf die Problematik des Normbereiches bei Konzentrationsangaben für die BTS und die MS einzugehen. Nach den von Boehringer angegebenen Werten liegt dieser für die BTS zwischen 0,4 und 0,6 mg%, derjenige für die MS zwischen 6 und 16 mg%. Daraus ergäbe sich theoretisch für den Quotienten eine maximale Normschwankung von 0,025 bis 0,100. Berücksichtigt man dabei jedoch, daß BTS und MS nach heutigen Erkenntnissen gemeinsamen Konzentrationsschwankungen unterliegen, also ein Abfall oder Anstieg des einen Stoffwechselproduktes eine gleichsinnige Änderung des anderen zur Folge hat, so mag diese Spanne geringer sein. Aus der zur Verfügung stehenden Literatur sind über die Normstreuung des BTS/MS-Quotienten keine genaueren Angaben möglich.

In Abbildung 1 sind die gefundenen Quotientenänderungen in Abhängigkeit von den zugehörigen Nüchternwerten aufgezeichnet. In allen Fällen trat bei niedrigen Ausgangswerten eine relative Konzentrationszunahme der BTS nach oraler Digoxingabe auf. Bei hoher Ausgangskonzentration fand sich dagegen ein relativer Konzentrationsabfall. Die Größe der Oxydationszu-

BTS/MS

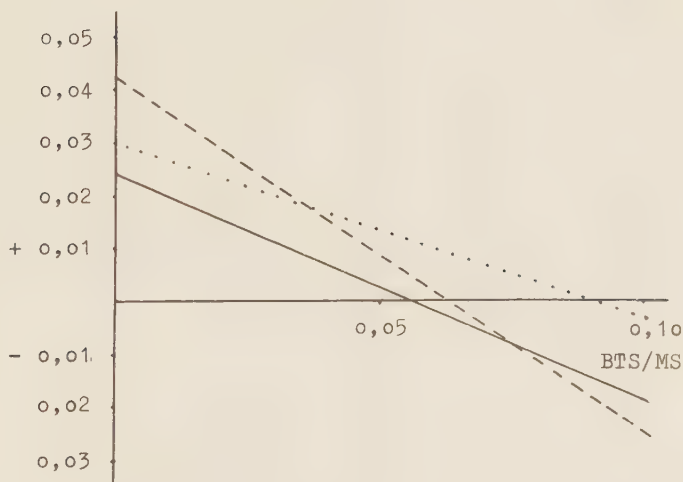


Abbildung 2

Abszisse: BTS/MS-Verhältnis für Gerade:

- a) vor der oralen Digoxingabe
- b) zwei Stunden nach Digoxin
- c) drei Stunden nach Digoxin

Ordinate: Differenz zum jeweiligen Ausgangswert

- a) ——— zwei Stunden nach Digoxin
 $b = -0,42$, $s_b = 0,018$, $r = -0,35$
- b) ----- drei Stunden nach Digoxin
 $b = -0,68$, $s_b = 0,014$, $r = -0,62$
- c) vier Stunden nach Digoxin
 $b = -0,34$, $s_b = 0,015$, $r = -0,44$

nahme wie auch der Abnahme ist abhängig von der Größe der Ausgangswerte. Sie wird mit steigenden Ausgangswerten kleiner und geht bei hohen in eine Abnahme über. Diese Tendenz ist schon zwei Stunden nach der oralen Digoxinzufuhr festzustellen und hält in der dritten und vierten Stunde an. Der Übergang von Zunahme zu Abnahme liegt im Bereich der Ausgangswerte von 0,05 bis 0,10 und streut damit um den von HESS (10) bei Herzgesunden gefundenen Mittelwert von 0,074. Gegenüber den Ausgangskonzentrationen findet sich eine stetig zunehmende Quotientenänderung. Sie ist am größten bei den letzten, nach der vierten Stunde gemessenen Werten.

Abbildung 2 gibt die Änderungen des Quotienten innerhalb der einzelnen Untersuchungsabschnitte wieder. Dazu sind die durchschnittlichen Differenzen (Regressionsgeraden) zu den zugehörigen, bei den jeweils vorhergehenden Messungen erhaltenen Werten angetragen. Dieses Verfahren gibt Aufschluß darüber, wann die maximale Änderung des Quotienten erreicht ist. Deren Größe wird bei gegebenen Bezugswerten durch die Größe des Neigungswinkels der Regressionsgeraden bestimmt. Die stärkste Neigung findet sich von der zweiten zur dritten Untersuchungsreihe und ist nach der vierten Stunde geringer als zwei Stunden nach Digoxin. Die Schnittpunkte der Geraden mit der relativen Null-Linie wandern entsprechend dem Zeitablauf zu höheren Bezugswerten. Der Übergang von positiven zu negativen Konzentrationsänderungen liegt bei den zuletzt erhaltenen Werten über der Norm von 0,074.

Tabelle 2

Patient Nr.	BTS mg%	MS mg%	KGS mg%	BTS/MS
1	0,40 0,55 0,69 0,48	9,8 115,1 84,1 63,6	0,50	0,041 0,005 0,008 0,008
2	0,34 0,55 0,76	12,7 8,7 11,8	0,10 0,10 0,05	0,027 0,063 0,062
3	0,96 0,83 0,55 0,48	17,6 23,6 15,5 10,1	0,06 0,11 0,19 0,25	0,054 0,035 0,035 0,046
4	0,76 0,62 0,76 0,89	13,7 14,2 79,9 9,5	0,22 0,33 0,39 0,30	0,055 0,044 0,095 0,094
5	0,76 0,83 0,76 0,96	9,9 18,1 9,4 8,7	0,11 0,33 0,30 0,20	0,077 0,046 0,081 0,110
6	1,24 1,44 1,38 1,38	20,2 26,2 22,7 17,7	0,29 0,15 0,10	0,062 0,055 0,061 0,078
7	1,36 0,93 1,17 1,07	21,3 12,1 12,3 10,5	0,32 0,27 0,27	0,064 0,078 0,094 0,102
8	1,72 1,44 1,31 1,03	22,8 18,9 17,4 12,9	0,25 0,25 0,30 0,30	0,075 0,076 0,075 0,080
9	0,86 1,03 0,86 0,79	10,0 11,2 12,3 11,6	0,25 0,35 0,35 0,28	0,086 0,092 0,070 0,068
10	0,76 0,62 0,76 0,76	10,1 9,9 10,1 7,2	0,20 0,35 0,35 0,40	0,075 0,063 0,075 0,105

Tabelle 2

Patient Nr.	BTS mg%	MS mg%	KGS mg%	BTS/MS
=====				
11	0,51	7,6	0,30	0,067
	0,55	11,2	0,35	0,049
	0,51	8,0	0,20	0,064

12	0,62	11,6	0,15	0,053
	0,79	13,5	0,23	0,058
	0,96	14,1	0,30	0,068
	0,69	10,4	0,18	0,066

13	0,86	9,5	0,18	0,090
	0,76	8,5	0,13	0,090
	0,76	15,5	0,18	0,049
	0,76	13,3	0,20	0,057

14	0,96	14,1	0,23	0,068
	1,31	38,3	0,30	0,034
	0,96	29,8	0,15	0,032
	0,72	12,3	0,10	0,058

15	1,07	18,8	0,30	0,057
	0,96	14,7	0,15	0,065
	0,83	12,9	0,13	0,064
	0,76	10,8	0,10	0,070

16	0,72	17,4		0,041
	0,69	24,7		0,028
	0,41	8,7	0,15	0,047
	0,24	7,5	0,05	0,032

17	0,96	18,6	0,20	0,052
	0,55	17,6	0,35	0,031
	0,62	6,8	0,23	0,091
	0,58	8,2	0,10	0,071

18	0,66	10,9	0,28	0,060
	0,62	7,6	0,23	0,082
	0,62	7,6	0,65	0,082
	0,62	7,6	0,25	0,082

19	0,86	12,1	0,18	0,071
	0,58	8,7	0,05	0,067
	0,93	17,6	0,38	0,053
	0,93	12,3	0,18	0,076

20	0,92	12,0	0,28	0,076
	0,89	12,6	0,53	0,071
	0,89	13,7	0,40	0,065
	0,96	12,8	0,33	0,075

Tabelle 2

Patient Nr.	BTS mg%	MS mg%	KGS mg%	BTS/MS
21	0,65	9,7	0,13	0,067
	0,79	10,7	0,15	0,074
	0,86	11,5	0,53	0,075
	0,93	10,9	0,10	0,085
22	1,07	18,9	0,20	0,057
	1,38	25,1	0,20	0,055
	1,38	23,3	0,20	0,059
	0,96	18,9	0,18	0,051
23	1,10	25,3	0,07	0,044
	0,96	12,1	0,29	0,079
	1,10	41,1	0,10	0,027
	1,10	12,3	0,13	0,089
24	0,54	12,0	0,30	0,045
	0,85	12,8	0,36	0,066
	0,69	11,8	0,33	0,058
	0,57	9,2	0,28	0,062
25	1,38	51,1	0,18	0,027
	1,03		0,18	
	1,17		0,18	
	1,20		0,18	
26	0,76	22,0	0,20	0,035
	0,83	11,8	0,28	0,070
	0,83	11,8	0,15	0,070
	1,00	10,6	0,15	0,095
27	0,32	13,2	0,07	0,024
	0,36	9,1	0,02	0,040
	0,15	9,1	0,13	0,017
28	0,83	13,5	0,30	0,061
	0,69	10,8	0,30	0,064
	0,79	11,4	0,33	0,069
	0,83	12,0	0,30	0,069
29	0,62	16,7	0,03	0,037
	0,86	14,4	0,18	0,060
	0,86	12,0	0,23	0,072
	0,76	11,4	0,18	0,067
30	0,87	22,1	0,10	0,039
	0,96	13,2	0,17	0,073
	0,67	13,2	0,17	0,051
	0,86	10,5	0,10	0,082

Einzelwerte BTS und MS:

Die Einzelwerte (Tab. 2) zeigen, daß bei 16 (etwa 50%) der untersuchten Seren die höchste BTS-Konzentration zeitlich zusammenfällt mit der jeweils höchsten MS-Konzentration. In 26 Fällen (etwa 85%) lagen die Maximalwerte beider Substrate nur bis zu einer Stunde auseinander. Nicht ganz so deutlich (etwa 60%) ist diese Übereinstimmung bei den jeweils niedrigsten Serumkonzentrationen.

Signifikanz BTS/MS:

Wegen der differierenden Angaben in der Literatur über die Normkonzentrationen der BTS und der MS im Serum Gesunder, und der daraus resultierenden Normschwankungsbreite des BTS/MS-Quotienten durften außerhalb der Norm liegende Werte nicht erwartet werden. In der Tat fanden sich auch bei den Mittelwerten der Untersuchungsreihen des Kollektivs keine Werte, die man als abnorm ansehen müßte. Immerhin zeigte sich bei den Ausgangswerten des Quotienten im Mittel eine deutliche Verminderung auf 0,057 (Abb. 3) gegenüber dem Mittelwert Herzgesunder von 0,074. Diese Differenz ist signifikant.

Bereits nach zwei Stunden steigt der mittlere Quotient an auf 0,058 und weiter nach der dritten Stunde auf 0,062. Signifikanz ergibt sich jedoch erst nach vier Stunden mit einem Wert von 0,072 (Abb. 3) und zwar auch hier nur gegenüber den Zwei- und Dreistundenwerten. Die

BTS/MS

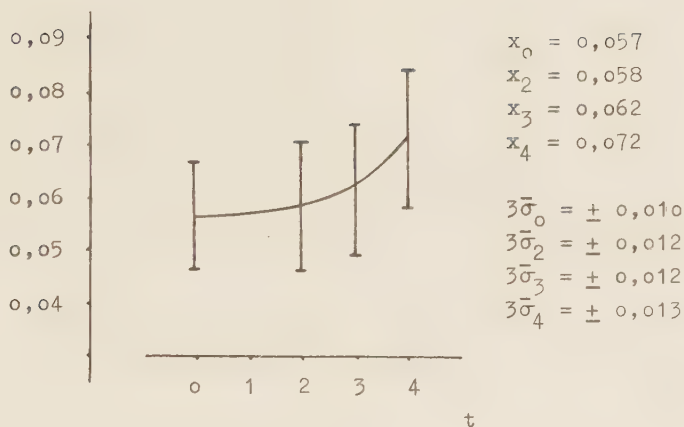


Abbildung 3

Abszisse: Zeitpunkte der Untersuchungen, t in Stunden

Ordinate: BTS/MS-Verhältniszahlen

$\bar{\sigma}$ = mittlere Streubreite des entsprechenden Mittelwertes (zur Signifikanz)

Mittelwerte der BTS/MS-Verhältniszahlen

x_0 vor der oralen Digoxingabe

x_2 zwei Stunden nach Digoxin

x_3 drei Stunden nach Digoxin

x_4 vier Stunden nach Digoxin

nach der zweiten und dritten Stunde gefundenen Mittelwerte müssen im Rahmen des Versuchsablaufes gesehen werden und geben dann eine allmähliche Zunahme des Anstiegs wieder, die auf die Digoxingabe zurückgeführt werden darf. Der Verlauf dieser Kurve weist darauf hin, daß der höchste Wert des Quotienten auch nach der vierten Stunde noch nicht erreicht ist. Auf Grund des zeitlichen Wirkungsmaximums von Digoxin nach oraler Gabe, der eigenen Untersuchungen über das gleichzeitige Verhalten des KGS-Serumspiegels nach Digoxin und nicht zuletzt der Nähe des nach der vierten Stunde erreichten mittleren Quotienten zum Normwert, erscheint es wahrscheinlich, daß jener sich nahe dem Kurvengipfel bewegt.

Regressionsgeraden KGS:

Wie bei der BTS und der MS finden sich auch für die Konzentration der KGS in der Literatur voneinander abweichende Ergebnisse. Deshalb soll kurz darauf eingegangen werden.

BENDA fand in eigenen Untersuchungen einen KGS-Serumspiegel von 0,10 mg% (1). Nach Angaben in den Test-Combinationen der Firma Boehringer bewegt sich der Normbereich der KGS-Konzentration in der relativ geringen Spanne von 0,14 bis 0,17 mg%. Nach LOLL liegt die obere Normgrenze für die KGS bei 0,28 mg% (17). Da die eigenen Untersuchungen an Herzkranken erfolgten, ist keine Aussage über

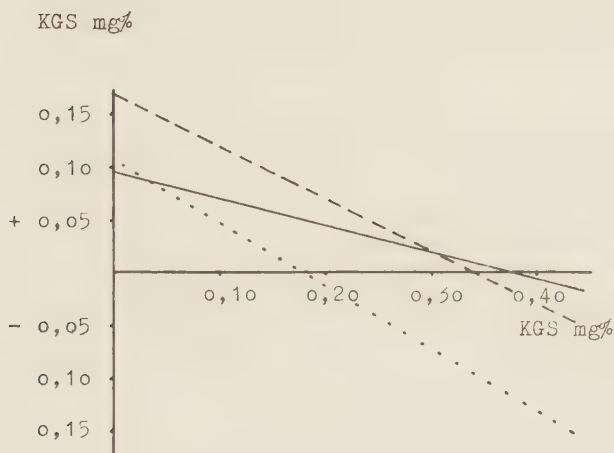


Abbildung 4

Abszisse: KGS-Konzentration in mg% vor der oralen Digoxingabe

Ordinate: Differenz zum Ausgangswert, Angaben in mg%

- a) ——— zwei Stunden nach Digoxin
 $b = -0,25$, $s_b = 0,050$, $r = -0,18$
- b) ----- drei Stunden nach Digoxin
 $b = -0,50$, $s_b = 0,110$, $r = -0,26$
- c) vier Stunden nach Digoxin
 $b = -0,60$, $s_b = 0,043$, $r = -0,52$

KGS mg%

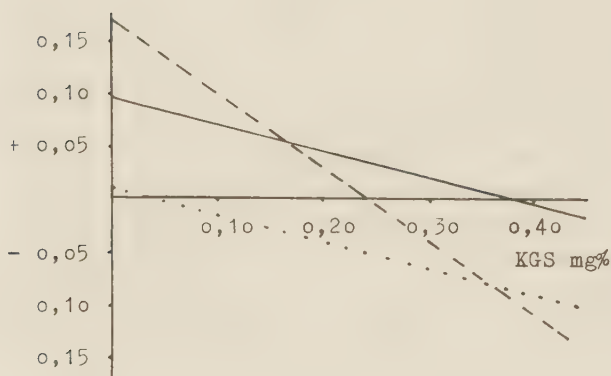


Abbildung 5

Abszisse: KGS-Konzentration in mg% für Gerade:

- a) vor der oralen Digoxingabe
- b) zwei Stunden nach Digoxin
- c) drei Stunden nach Digoxin

Ordinate: Differenz zum jeweiligen Ausgangswert,
Angaben in mg%

- a) ——— zwei Stunden nach Digoxin
 $b = -0,25$, $s_b = 0,050$, $r = -0,18$
- b) ----- drei Stunden nach Digoxin
 $b = -0,70$, $s_b = 0,146$, $r = -0,48$
- c) vier Stunden nach Digoxin
 $b = -0,26$, $s_b = 0,063$, $r = -0,34$

den Normwert möglich, doch erscheint uns wegen der dabei aufgetretenen großen Streubreite der einzelnen Werte auch eine größere Spanne der Normwerte wahrscheinlich.

Die Regressionsgeraden der KGS (Abb. 4,5) entsprechen im Wesentlichen denen des BTS/MS-Quotienten. Auch hier sind die Kurven biphasisch. Ausgehend von relativ niedrigen Konzentrationen - nach unseren Ergebnissen sind das Werte bis zu einer Konzentration von 0,30 mg% - findet sich ein Anstieg, der mit der Größe der Ausgangswerte abnimmt. Bei hohen Werten treten umgekehrte Verhältnisse auf. Die Steilheit der in Abhängigkeit zur Ausgangskonzentration erhaltenen Regressionsgeraden nimmt bis zur letzten Untersuchung zu (Abb.4). Die Neigung der sich auf die jeweils vorhergehenden Messungen beziehenden Geraden ist nach der dritten Stunde am stärksten. Die Größen der Neigungswinkel der nach der zweiten und vierten Stunde erhaltenen Geraden entsprechen sich in etwa.

Signifikanz KGS:

Bei unserem Untersuchungsgut traten KGS-Konzentrationen von 0,02 bis 0,65 mg% auf. Die mittlere Ausgangskonzentration lag bei 0,19 mg%. Sie kann wegen der differierenden Literaturangaben nicht als erhöht angesehen werden. Zwei Stunden nach der Digoxingabe stieg der mittlere KGS-Serumspiegel auf 0,24 mg% und erreichte bis zur dritten Messungsreihe einen höchsten Mittelwert von 0,27 mg%. Dieser ist gegenüber dem Ausgangs-

KGS mg%

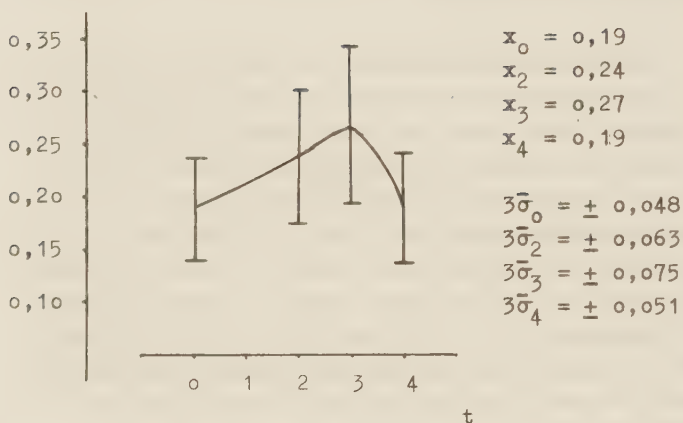


Abbildung 6

Abszisse: Zeitpunkte der Untersuchungen, t in Stunden

Ordinate: KGS-Konzentration in mg%

$\bar{\sigma}$ = mittlere Streubreite des entsprechenden Mittelwertes (zur Signifikanz)

Mittelwerte der KGS-Konzentrationen:

- x_0 vor der oralen Digoxingabe
- x_2 zwei Stunden nach Digoxin
- x_3 drei Stunden nach Digoxin
- x_4 vier Stunden nach Digoxin

wert signifikant erhöht, Es schließt sich bis zur vierten Stunde ein, im Vergleich zum Konzentrationsanstieg, schneller Abfall auf den Ausgangsspiegel der KGS an. Auch dieser Unterschied ist signifikant. Der Zweistundenwert zeigt weder Signifikanz zum Nüchtern- noch zum Höchstwert, ist aber als Zwischenergebnis Ausdruck der Anstiegstendenz und weist darauf hin, daß der absolute Maximalwert innerhalb der dritten und vierten Stunde zu suchen ist.

Diskussion:

Regressionsgeraden BTS/MS, KGS:

Änderungen des BTS/MS-Verhältnisses unter Digoxineinfluß, auf Grund der Versuchsanordnung in erster Linie auf Vorgänge am Herzstoffwechsel zurückzuführen, sind letztlich als Oxydations- und Reduktionszunahmen zu deuten. Dabei entspricht ein relativer BTS-Anstieg gesteigerter Oxydation, vermehrte relative MS-Zunahme einer Erhöhung der Reduktion.

Da die untersuchten Substrate vorwiegend Produkte des Zuckerstoffwechsels sind, ist anzunehmen, daß Körperzellen durch Digoxin zu vermehrter Energiebildung angeregt werden. Die Frage, ob dieser Effekt primär oder sekundär ist, bleibt unbeantwortet (siehe dazu auch KIEN und SHERROD, 12). Das biphasische oben beschriebene Verhalten der Quotientenänderung verweist auf einen

Normalisierungseffekt des Digoxins. Es kommt unter Digoxineinfluß neben einer bedarfsgemäßen Steigerung auch zur Drosselung einer überschüssigen Oxydation. Damit nähert sich der Zuckerstoffwechsel dem vom Körper geforderten Optimum. Da der gesteigerte Substratumsatz ohne eine Erhöhung der Sauerstoffutilisation nicht vorstellbar ist, war von vornherein nicht mit einer Zunahme der Serum-MS zu rechnen, was als Ausdruck verstärkter Anaerobiose hätte gewertet werden müssen.

Diese Vorgänge stehen auch in Einklang mit dem Verhalten der KGS. Unter Digoxin kommt es auch hier zu gesteigertem Umsatz, da die KGS-Konzentration neben der Beeinflussung durch die Umaminierung und damit dem Eiweißstoffwechsel, als Substrat des Zitronensäurezyklus' wesentlich von der Glykolyse abhängig ist. Digoxin wirkt dabei wiederum im Sinne einer Normalisierung, was aus dem biphasischen Kurvenverlauf geschlossen werden kann. Die größte Umsatzsteigerung der untersuchten Substanzen findet sich um die dritte Stunde nach Digoxin, also zu einer Zeit, in welcher der stärkste Einfluß des Glykosids erwartet werden darf.

In Abbildung 2 wandern die Schnittpunkte der Geraden mit der relativen Null-Linie mit der Zeit zu höheren Bezugswerten. Das bedeutet eine vermehrte Oxydationszunahme, je später der Normwert von 0,074 erreicht wird. Bei den nach der vierten Stunde gemessenen Verschiebungen des Quotienten erweist sich diese Oxydationszunahme

als überschießend, da sie bei Werten anhält, die jenseits des zu erreichenden Normwertes liegen. Ein Vergleich mit der entsprechenden Regressionsgeraden der KGS in Abbildung 5 zeigt dagegen eine Senkung der Konzentration schon bei niederen Bezugswerten. Die gesteigerte Oxydation scheint hier zu einem schnellen Abfall der KGS-Konzentration zu führen. Eine definitive Aussage darüber ist jedoch wegen der Streubreite der Differenzen zu den Bezugswerten nicht möglich.

Signifikanz BTS/MS, KGS:

Der mittlere Ausgangswert des BTS/MS-Quotienten ist deutlich erniedrigt. Dieser Befund stimmt überein mit Untersuchungen zahlreicher Autoren (4,7,9,14), die bei Herzkranken, vor allem bei Dekompensierten, eine Erhöhung des Serummilchsäurespiegels feststellten. Im Verlaufe der einzelnen Messreihen steigt das BTS/MS-Verhältnis zu Gunsten der Oxydation an und erreicht nach vier Stunden nahezu den Normwert Herzgesunder. Da dieser Normalisierungseffekt auf Digoxin zurückgeführt werden darf, erhebt sich die Frage, ob die Geschwindigkeit des Oxydationsanstiegs Abhängigkeit von der Resorptionsgeschwindigkeit des Glykosids aufweist. Nach der Versuchsanordnung läßt sich dies nicht beantworten. Jedenfalls kommt es bereits zwei Stunden nach der Glykosidgabe zu Änderungen des BTS/MS-Verhältnisses und der KGS-Konzentration, was als Hinweis auf die einsetzende Wirkung des Digoxins angesehen werden kann. Da jedoch Signifikanz gegenüber den Nüchternwerten für den Quotienten sich erst nach

vier, für die KGS nach drei Stunden feststellen läßt, ist der Einfluß auf die Substrate erst nach dieser Zeit zu objektivieren. Dabei fällt auf, daß der Anstieg der KGS schneller abläuft als der des Quotienten, und es anschließend zu einem schnellen Abfall der KGS-Konzentration kommt, während die Oxydationszunahme des Quotienten weiter anhält. Es kommt hier offenbar unter Digoxin zu einer frühzeitig einsetzenden vermehrten Anlieferung von KGS, die unter der langsamer anlaufenden Oxydation wieder schnell abgebaut wird, sodaß keine pathologische Anhäufung von KGS auftritt. Alle Reaktionen verlaufen mit der Tendenz, Anhäufung und Abnahme der Substrate dem jeweiligen Bedarf anzupassen.

LOLL (15) untersuchte den Einfluß des Digoxins auf den Stoffwechsel nach parenteraler Applikation und gleicher Dosierung etwa eine Stunde vor dem zu erwartenden Wirkungsmaximum. Ein Vergleich der Ergebnisse ergibt folgendes:

Die Regressionsgeraden des BTS/MS-Quotienten eine Stunde nach parenteraler und zwei Stunden nach oraler Gabe zeigen ähnlichen Verlauf. Die Schnittpunkte mit der Abszisse differieren, liegen jedoch in der Nähe des Normwertes. Die Größen der Änderungen entsprechen sich innerhalb der Varianzen der Geraden. Dem Verhalten der KGS-Konzentrationsänderung bei parenteraler Digoxinzufuhr kommt ebenfalls die Zweistundenänderung nach oraler Gabe am nächsten. Die zeitliche Differenz zwischen den besprochenen Geraden läßt sich am besten erklären mit dem verzögerten Wir-

·kungseintritt des oral verabreichten Glykosids durch die Resorption. Da eine Verlaufsbeobachtung der Verhaltensweisen der Stoffwechselprodukte nach intravenöser Digoxingabe nicht vorliegt, lassen sich keine Rückschlüsse auf eine eventuell protrahierte Wirkung des enteral aufgenommenen Digoxins ziehen.

Die Erfahrung aus dieser Arbeit lehrt, daß die Beobachtungen nur begrenzt auf den einzelnen Patienten bezogen werden können, da die Einzelergebnisse stark voneinander abweichen. Brauchbare Ergebnisse liefern erst Kollektivuntersuchungen. Die Konstanz der dabei erhaltenen Werte erlaubt Vergleiche mit anderen Untersuchungsreihen. Die Resultate der Arbeit zeigen, daß mit der gewählten Versuchsanordnung Einblicke in den Ablauf des Stoffwechselgeschehens unter Digoxineinfluß erzielt werden können.

Zusammenfassung:

An einem Krankengut von 30 Fällen mit Herzfehlern wurde die Stoffwechselbeeinflussung durch oral verabreichtes Digoxin an den Verhaltensweisen der Serumkonzentrationen von Brenztraubensäure, Milchsäure und Ketoglutarsäure über einen Zeitraum von vier Stunden beobachtet. Dabei konnte folgendes festgestellt werden:

1. Für die Serumkonzentrationen der BTS und der MS allein ergaben sich keine signifikanten Änderungen während der Versuchsdauer.
2. Die Änderungen des BTS/MS-Quotienten zeigen biphasischen Verlauf. Ihre Größe ist abhängig von der Größe der jeweiligen Ausgangskonzentration. Die Zunahme des Quotienten geht in der Nähe des Normwertes von 0,074 in eine Abnahme über.
3. Die stärkste Änderung des Quotienten fand sich zwischen zweiter und dritter Stunde nach oraler Digoxingabe.
4. Zu- und Abnahme der Serumkonzentration des einen Substrates geht in der Regel mit einer gleichsinnigen Änderung des anderen einher.
5. Der Ausgangswert des BTS/MS-Verhältnisses bei Herzkranken ist gegenüber dem-

jenigen Herzgesunder signifikant erniedrigt (auf 0,057). Unter Digoxineinfluß kommt es im Laufe von vier Stunden zu einer deutlichen Annäherung (bis 0,072) an die Norm.

6. Die Regressionsgeraden der KGS entsprechen im Wesentlichen denen des Quotienten. Es finden sich biphasischer Verlauf der Kurven und Anstiegsmaximum zwischen zweiter und dritter Stunde.
7. Die KGS-Konzentration erreicht nach der dritten Stunde ein Maximum (0,27 mg%) und fällt in der vierten Stunde auf den Ausgangswert (0,19 mg%) ab. Die Änderungen sind signifikant. Der Anstieg erfolgt schneller als derjenige des BTS/MS-Verhältnisses. Während dieser noch zunimmt, kommt es bereits zu einem deutlichen Abfall der KGS-Serumkonzentration.
8. Erste Änderungen der Substratkonzentration treten bereits zwei Stunden nach oraler Digoxinzufuhr auf. Sie sind jedoch nicht signifikant.
9. Die Einstundenergebnisse nach parenteraler und die Zweistundenwerte nach oraler Digoxinapplikation gleicher Dosierung entsprechen sich innerhalb ihrer Streubreiten.

Literaturverzeichnis:

1. Benda, L., Carboxylase bei Herzkrankheiten,
Klin. und experimentelle Untersuchungen,
Hoffmann-La Roche A.G. Grenzach/Baden,
in: Vitamine 1968 S. 30
2. Bing, R.J., The metabolic activity of the
intact heart, Am. J. Med. 30 (1961) 679
3. Bing, R.J., F.M. Dammann, J.F. Draper, A. Heimbecker,
R. Dalem, R. Gerard und P. Calazel, Circula-
tion 2 (1950) 513
4. Blain, J.M., H. Schafer, A.L. Siegel und R.J. Bing,
Studies in myocardial metabolism. VI.
Myocardial metabolism in congestive
failure. Amer. J. Med. 20 (1956) 820
5. Bücherl, R., E.S. Bücherl, P. Heimbürg und M.
Schwab, Klin. Wchschr. 36 (1958) 1078
6. Büchmann, P., H. Reebstein und R. Ullsperger,
Med. Klin. 49 (1954) 136
7. Dalla Torre, L., Arch. für Kreisl.forsch.
18 (1951) 86
8. Engelhardt, A., Erfahrungsheilkunde, Zeitschr.
f. diagn. und therapeut. Sondermethoden
5 (1956) 207 und 251 und 301
9. Evans, C.L. und Mitarbeiter, J. Physiol. 80
(1934) 21
10. Hess, B., I. Symposium Münster 1958 S. 128
11. Kien, G.A., A.W. Gomoll und T.R. Sherrod, Action
of digoxin and insulin on transport of
glucose through myocardial cell membrane,
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 103 (1960) 682
12. Kien, G.A. und T.R. Sherrod, The effect of
digoxin on intermediary metabolism of the
heart as measured by glucose C-14 utili-
zation in the intact dog. Circul. Res. 8
(1960) 188

13. Kobayashi,T., Ito,Y. und A.Nakavishi, Jap.
Circul. J. 20 (1956) 387
14. Lamprecht,W. und T.Hockerts, Die Energiever-
hältnisse des suff. und insuff. Herzens
in Struktur und Stoffwechsel des Herzmus-
kels. I. Symposium Med. Univ.-Klin. Mün-
ster, Stuttgart 1958
15. Loll,H., Klin. exp. Untersuchungen über die
Stoffwechselbeeinflussung durch Digoxin,
Oxyäthyltheophyllin-Adenosin und die Kom-
bination dieser Stoffe. Angewandte Med.,
Ärztl. Forsch. 16 (1962) I/ 190-193
16. Loll,H., Über die Stoffwechselwirkung einer
Kombination von Digoxin mit Theophyllin,
Ärztl. Forsch. 15 (1961) 131
17. Loll,H.,und K.J.Blumberger, Änderungen des
Serumspiegels von Intermediärprodukten
und Enzymen durch k-Strophantin. Theor.
Med., Ärztl. Forsch. 14 (1960) 182
18. McGinty,D.A. und D.A.Miller,jr., O₂, glucose
and lactic acid adsorption by mammalian
heart. Am. J. Physiolog. 101 (1932) 76
19. Rühl,A., Über die Bedeutung der Milchsäure
für den Herzstoffwechsel. Klin. Wschr.
13 (1934) 529
20. Rühl,A. und H.Rolshoven, Untersuchungen
über den Milchsäurestoffwechsel des
isolierten Hundeherzens. Klin. Wschr.
12 (1933) 776
21. Wollenberger,A., Der Stoffwechsel des un-
belasteten und insuffizienten Herzens.
Verh. dtsh. Ges. f. Kreisl.forsch. 27
(1961) 192

Lebenslauf

Am 24.10.1943 wurde ich, Stefan B o n k e, in Oppeln/Oberschlesien geboren. In Untertraubenbach und Parsberg besuchte ich die Volksschule, anschließend die Höhere Schule, die ich im Juli 1963 mit der Reifeprüfung am Humanistischen Gymnasium der Benediktiner in Metten, absolvierte. Das Studium der Medizin begann ich im gleichen Jahr mit der Immatrikulation an der Universität Erlangen-Nürnberg, bestand hier im Herbst 1964 das Vorphysikum und im Frühjahr 1966 die ärztliche Vorprüfung. Mit Ausnahme des Winter-Semesters 1966/67 in Innsbruck, studierte ich in den klinischen Semestern an der Universität Erlangen-Nürnberg.



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5